

## Обзор литературы / Review

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-1-80-87>

## Неoadъювантная химиотерапия при резектабельном раке поджелудочной железы – новый стандарт лечения?

Вервекин И.В. \*, Трушин А.А., Курсенко Р.В., Зайцев Д.А., Захаренко А.А.

ФГБОУ ВО “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова” Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Российская Федерация

**Цель.** Оценка места неoadъювантной химиотерапии при резектабельном раке поджелудочной железы по результатам рандомизированных клинических исследований и метаанализов.

**Материал и методы.** Для поиска литературы использовали базы данных PubMed, Cochrane, EMBASE, GoogleScholar. Ключевые слова MESH “neoadjuvant therapy” в комбинации со словосочетаниями “pancreatic cancer”, “resectable”, “pancreaticoduodenectomy”.

**Результаты.** В начале XXI века представление о биологии рака поджелудочной железы изменилось, и даже на ранних стадиях, при малом размере, отсутствии поражения лимфоузлов опухоль следует считать системным заболеванием. Одним из актуальных вопросов является необходимость применения неoadъювантной полихимиотерапии у больных резектабельными опухолями. Получены доказательства эффективности и безопасности метода. Однако остается ряд вопросов, на которые ответы еще не получены. Станет ли неoadъювантная полихимиотерапия у больных резектабельным раком поджелудочной железы новым достижением химиотерапии и стандартом лечения – вопрос будущих клинических исследований.

**Заключение.** Неoadъювантная полихимиотерапия у больных резектабельным раком поджелудочной железы – перспективный метод лечения, способный улучшить онкологические результаты лечения. Вместе с тем доказательств этому в настоящее время недостаточно.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, неoadъювантная химиотерапия, резектабельный рак, полихимиотерапия, химиолучевая терапия, отдаленные результаты

**Ссылка для цитирования:** Вервекин И.В., Трушин А.А., Курсенко Р.В., Зайцев Д.А., Захаренко А.А. Неoadъювантная химиотерапия при резектабельном раке поджелудочной железы – новый стандарт лечения? *Анналы хирургической гепатологии.* 2023; 28 (1): 80–87. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-1-80-87>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Neoadjuvant chemotherapy for resectable pancreatic cancer: a new standard of care?

Vervekin I.V. \*, Trushin A.A., Kursenko R.V., Zaitsev D.A., Zakharenko A.A.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

**Aim.** To evaluate the potential of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer based on the results of randomized clinical trials and meta-analyses.

**Materials and methods.** PubMed, Cochrane, EMBASE, GoogleScholar databases were used for bibliographic search with keywords MESH “neoadjuvanttherapy” in combination with “pancreaticcancer”, “resectable”, “pancreaticoduodenectomy”.

**Results.** At the beginning of the 21st century the understanding of pancreatic cancer biology changed. A tumor should be considered a systemic disease even in its early stages, with small size and without lymph node involvement. The necessity for application of neoadjuvant polychemotherapy in patients with resectable tumors is an important issue. The efficacy and safety of the method has been proved. However, a number of questions are still to be answered. Whether neoadjuvant polychemotherapy in patients with resectable pancreatic cancer will be a new achievement of chemotherapy and the standard of care is a matter for future clinical research.

**Conclusion.** Neoadjuvant polychemotherapy in patients with resectable pancreatic cancer is a promising therapy that can improve oncological outcomes of treatment. However, the evidence for this argument is currently insufficient.

**Keywords:** pancreatic cancer, neoadjuvant chemotherapy, resectable cancer, polychemotherapy, chemoradiation, long-term results

**For citation:** Vervekin I.V., Trushin A.A., Kursenko R.V., Zaitsev D.A., Zakharenko A.A. Neoadjuvant chemotherapy for resectable pancreatic cancer: a new standard of care? *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2023; 28 (1): 80–87. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-1-80-87> (In Russian)

**The authors declare no conflict of interest.**

Увеличение выживаемости больных раком поджелудочной железы (РПЖ) остается нерешенной проблемой современной онкологии. Прежде всего это связано с трудностями диагностики: менее чем у 10% больных заболевание диагностируют в ранней стадии, когда возможно излечение. Даже при выполнении радикального хирургического вмешательства большинство больных живут не более пяти лет и погибают от прогрессирования заболевания. Согласно данным GLOBOCAN, в 2018 г. выявлено 458 918 новых больных РПЖ [1]. Пятилетняя выживаемость пациентов составляет порядка 2–15%, при этом доля неоперабельных больных на момент диагностики превышает 85% [2]. В структуре смертности от злокачественных новообразований в мире РПЖ занимает 7-е место, в 2018 г. он стал причиной смерти 432 242 пациентов [1]. Несмотря на успехи в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями в последние десятилетия, прогресс в лечении РПЖ трудно назвать выдающимся. В то время как продолжительность жизни пациентов со злокачественными опухолями толстой кишки, предстательной железы, легких, кожи и многих других локализаций выросла в несколько раз, успехи в лечении РПЖ менее значимы [2].

Исторически на первых этапах основных успехов в лечении больных РПЖ достигали уменьшением числа послеоперационных осложнений и летальности путем совершенствования оперативной техники. Со временем этого стало недостаточно. Широкое внедрение лекарственной терапии в лечение солидных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта не обошло стороной и терапию РПЖ.

В последнее время изменилось отношение к пониманию природы РПЖ: даже на ранних стадиях прогноз заболевания может соответствовать распространенному процессу, при исходно малом размере опухоли, отсутствии данных за вовлечение сосудов, нервов, других органов, лимфогенного и отдаленного метастазирования. Стало ясно, что даже при начальных стадиях заболевания лечение должно быть комбинированным и включать, помимо хирургического, еще и консервативный этап, в первую очередь химиотерапию.

Как улучшить результаты лечения РПЖ?

### Хирургические вмешательства

История лечения больных РПЖ неразрывно связана с развитием и прогрессом хирургической техники. Первые сообщения об успешном лечении больных РПЖ продемонстрировал

Аллан Уиппл в 30-е годы XX века, летальность составила 31% [3]. В течение 40 последующих лет попытки улучшить результаты хирургического лечения при РПЖ были безуспешными. Летальность достигала 20–35%, частота осложнений – 30–55%, а пятилетняя выживаемость не превышала 6% [4]. Ключ к улучшению непосредственных хирургических и отдаленных результатов лечения больных РПЖ был найден Джоном Кэмероном. Он добился роста числа выполняемых операций увеличением потока профильных больных в клинику. Это привело к уменьшению летальности до 1%, в то время как в других учреждениях она составляла 15% [5]. Однако улучшение хирургической техники и централизация пациентов так и не позволили существенно увеличить общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) таких пациентов.

### Адьювантная химиотерапия

История адьювантной химиотерапии (АХТ) при РПЖ [6] берет начало в 2001 г., в крупном рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ESPAC-1. Авторы рассматривали влияние послеоперационной химиотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ) и химиолучевой терапии (ХЛТ) на ОВ после радикальной операции. Пациентов рандомизировали после хирургического лечения на 3 группы: в 1-й группе больным назначали лучевую терапию в суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр и химиотерапию 5-ФУ, во 2-й группе – 5-ФУ в комбинации с фолиатом кальция, 3-я группа была контрольной. Медиана ОВ больных, получивших в адьювантном режиме 5-ФУ, составила 19,7 мес по сравнению с 14 мес у больных группы наблюдения (HR 0,66). Применение ХЛТ не привело к увеличению выживаемости: 15,5 мес у больных, получивших послеоперационное лечение, и 16,1 мес – в группе наблюдения (HR 1,18). Как бы ни критиковали это исследование [7], его ценность несомненна – это первое исследование, в котором была доказана эффективность монохимиотерапии 5-ФУ у пациентов после радикального хирургического лечения РПЖ по сравнению с группой контроля.

Следующий этап в истории АХТ – исследование CONCO 001 [8], в котором сравнили результаты монотерапии гемцитабином с активным наблюдением после операции. Применение гемцитабина уменьшает относительный риск смерти на 24% (HR 0,76), увеличивает медиану ОВ с 20,2 мес в контрольной группе до 22,8 мес. Именно благодаря этому исследованию АХТ

гемцитабином впервые была включена в клинические рекомендации по лечению РПЖ.

Результаты исследований ESPAC-1 и CONKO-001 легли в основу исследования III фазы ESPAC-4, в котором рассмотрели эффективность комбинации гемцитабина и фторпиримидинов [9]. Пациенты были разделены на 2 группы: одни получали капецитабин с гемцитабином, другие – монотерапию гемцитабином. Применение комбинации капецитабина и гемцитабина позволило увеличить медиану ОВ с 25,5 до 28 мес ( $p < 0,005$ ), комбинированная терапия уменьшает относительный риск смерти на 18% (HR 0,82).

В исследовании III фазы CONKO-005 анализировали эффективность комбинации гемцитабина и эрлотиниба. Комбинация не продемонстрировала эффективности ни в отношении ОВ, ни в отношении БРВ [10].

В азиатских странах зарегистрирован пероральный фторпиримидин S-1 (тегафур-гимерацил-отерацил). Согласно результатам исследования JASPAC-01, применение S-1 увеличивает медиану ОВ с 25,5 до 46,5 мес по сравнению с группой контроля [11].

Наиболее значимое улучшение отдаленных результатов лечения было продемонстрировано в исследовании III фазы PRODIGE24/CCTG, в котором проведено сравнение 2 схем: mFOLFIRINOX и гемцитабина [12]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: пациентам 1-й группы назначали гемцитабин, 2-й группы – mFOLFIRINOX. Переносимость mFOLFIRINOX по сравнению с монотерапией гемцитабином оказалась хуже. Терапию mFOLFIRINOX завершили 66% пациентов, лечение гемцитабином – 79%. Основные проявления токсичности были связаны с диареей (84,4% в группе mFOLFIRINOX). Частота нежелательных явлений 3–4-й степени для группы mFOLFIRINOX составила 75,5% в сравнении с 51,1% в контрольной. Медиана БРВ составила 21,6 мес в исследуемой группе и 12,8 мес – в контрольной. ОВ составила 54,5 мес в исследуемой группе и 35 мес – в контрольной, уменьшение относительного риска смерти составило 42% (HR 0,58,  $p < 0,0001$ ). В подгрупповом анализе продемонстрировано преимущество mFOLFIRINOX у всех больных. Наилучшие результаты получены у пациентов моложе 70 лет, ECOG 0–1, без сопутствующих заболеваний.

Результаты успешного применения АХТ привели к пересмотру роли хирургии в лечении РПЖ – ее перестали рассматривать как единственный и безальтернативный метод лечения. Задача хирургии сводилась к достижению резекции R0 с минимумом послеоперационных осложнений для скорейшего начала химиотерапии [13].

Таким образом, mFOLFIRINOX является наиболее предпочтительным режимом адьювантного лечения РПЖ. Однако у большого числа пациентов проведение лечения невозможно ввиду функционального состояния ECOG  $> 1$ . Альтернативой для таких больных остается GemCap или монокимиотерапия гемцитабином.

### **Неoadьювантная химиотерапия при погранично-резектабельном и местнораспространенном РПЖ**

Долгое время лечение пациентов с погранично-резектабельным РПЖ ограничивали расширенной панкреатодуоденальной резекцией, в том числе с резекцией сосудов. К сожалению, этот подход не позволил как-либо улучшить отдаленные онкологические результаты ввиду роста числа послеоперационных осложнений и летальности. ОВ, БРВ оставались низкими за счет большого числа нерадикальных операций, которое в начале XXI века достигало 30–60% [14–17]. Если долгое время выбор метода лечения пациента с погранично-резектабельным РПЖ был прерогативой хирурга, то в настоящее время необходимо проведение неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) на первом этапе в обязательном порядке.

Выделена группа больных с большой вероятностью резекции R1: контакт опухоли с верхней брыжеечной артерией (ВБА), веной или общей печеночной артерией. Большой риск генерализации обусловлен периневральным распространением. Несмотря на возможность резекции указанных сосудов, вероятность резекции R1 оставалась большой. Так появилась концепция погранично-резектабельного рака – опухоли с большой вероятностью резекции R1 [18]. Дальнейшие исследования были направлены на поиск способов увеличения частоты резекций R0, ОВ и БРВ.

Одним из первых и самых крупных исследований является PREOPANC-1 [19]. Пациентов с резектабельным и погранично-резектабельным РПЖ рандомизировали на 2 группы: в 1-й группе проводили предоперационную ХЛТ (3 курса гемцитабина до и после ЛТ и ЛТ на фоне гемцитабина), во 2-й группе выполняли хирургическое лечение с последующим проведением 6 курсов АХТ гемцитабином. Следует отметить, что критерии резектабельности в данном исследовании несколько отличались от общепринятых критериев. Проведение неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) способствовало увеличению частоты резекций R0 в 2 раза: с 31 до 63% ( $p < 0,001$ ). Медиана ОВ для всех пациентов составила 16 и 14,3 мес ( $p = 0,096$ ), медиана БРВ – 8,1 и 7,7 мес ( $p = 0,032$ ). В группе резектабельного РПЖ медиана ОВ составила 14,6 и 15,6 мес ( $p = 0,83$ ), БРВ – 9,2 и 9,3 мес ( $p = 0,52$ ).

В группе погранично-резектабельного РПЖ медиана ОВ составила 17,5 и 13,2 мес ( $p = 0,029$ ), БРВ – 6,3 и 6,2 мес.

В исследование ESPAC-5F [20] включено 88 больных погранично-резектабельным РПЖ, рандомизированных на 4 группы: первичная операция ( $n = 32$ ), НАХТ GemCap ( $n = 20$ ), НАХТ FOLFIRINOX ( $n = 20$ ), предоперационная ЛТ ( $n = 16$ ). Операция была выполнена 66, 55 и 50% пациентов ( $p = 0,668$ ). Частота резекции R0 составила 15% в группе первичной операции и 23% в общей группе предоперационного лечения ( $p = 0,721$ ). В результате однолетняя ОВ составила 42% в группе хирургического лечения и 79, 84, 64% – в группах с предоперационным лечением ( $p = 0,002$ ). Хотя значимого различия в резектабельности и частоте резекции R0 не продемонстрировано, очевидно, что предоперационная химиотерапия обеспечивала преимущества в ОВ и БРВ по сравнению с хирургическим лечением у больных погранично-резектабельным РПЖ.

В исследование [21] было включено 194 пациента: 123 с погранично-резектабельным РПЖ и 71 – с местнораспространенным. Предоперационную химиотерапию (FOLFIRINOX или Gemcitabine + Nab-paclitaxel) получили 165 пациентов с последующей ХЛТ. Наиболее используемым режимом был FOLFIRINOX, его назначили 165 (85%) больным. Уменьшение стадии наблюдали у 28% больных, сосудистую резекцию выполнили 65% пациентов (в 94% наблюдений R0). Однолетняя, двух- и трехлетняя БРВ составила 96, 78 и 62% в группах FOLFIRINOX, GnP и контроля. В исследовании продемонстрировано, что полный клинический ответ по данным ПЭТ-КТ после проведенной НАПХТ коррелирует с полным патоморфологическим ответом. Авторами выделены 3 фактора, связанные с лучшей ОВ и БРВ: минимум 6 циклов НАХТ, уменьшение СА 19.9 после НАПХТ, полный патоморфологический ответ. Сочетание всех трех факторов определяло наилучший прогноз.

Результаты PREOPANC схожи с результатами южнокорейского исследования II/III фазы [22]. Авторами выделена группа пациентов с погранично-резектабельным РПЖ, которым проводили до операции ХЛТ (СОД 54 Гр с гемцитабином), после операции – 4 курса АХТ гемцитабином. В группе сравнения выполняли первичное хирургическое лечение, затем АХТ. Всего было рандомизировано 50 пациентов. Частота резекции R0 была больше в группе ХЛТ (51,8 и 26,1%,  $p = 0,004$ ). Двухлетняя ОВ и медиана ОВ были значительно лучше в группе ХЛТ (40,7%, 21 мес и 26,1%, 12 мес,  $p = 0,028$ ).

Таким образом, накоплена достаточно серьезная доказательная база, свидетельствующая о целесообразности применения НАХТ в лече-

нии местнораспространенного РПЖ. Проведение НАХТ является стандартом лечения, включенным во все рекомендации.

### Неoadъювантная химиотерапия при резектабельном РПЖ

В настоящее время доступны результаты отдельных рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных изучению эффективности НАХТ при резектабельном РПЖ, поэтому определение показаний для ее назначения – наиболее дискуссионная тема последнего времени.

В исследование II фазы RACT-15 было включено 88 больных с резектабельным РПЖ [23], рандомизированных в 3 группы: А – операция и АХТ гемцитабином, В – операция и АХТ PEXG, С – периоперационная PEXG (3 курса до операции, 3 курса после). Наилучшие результаты были получены в группе с периоперационной химиотерапией. Частота резекции воротной вены уменьшилась с 9 до 0%. Кроме того, наилучшая медиана БРВ и ОВ была достигнута в группе периоперационной PEXG – 16,9 и 38,2 мес по сравнению с 4,7 и 20,4 мес в группе АПХТ Gem, 12,4 и 26,4 мес в группе АПХТ PEXG. Остальные критерии оказались сопоставимыми: тип резекции, частота осложнений по Clavien–Dindo, частота релапаротомии и т.п. Следует отметить, что в исследовании применяли не включенную в современные стандарты схему.

В 2019 г. опубликованы результаты японского рандомизированного исследования II/III фазы [24]. В исследование было включено 360 больных резектабельным РПЖ, случайным образом распределенных на 2 группы: 180 пациентам выполнили периоперационную химиотерапию Gem и S-1, 180 – первичную операцию. Все пациенты после операции получали АХТ препаратом S-1. Применение периоперационной химиотерапии Gem и S-1 привело к увеличению медианы ОВ с 26,6 до 36,7 мес ( $p = 0,015$ ).

В исследование II фазы SWOG S1505 [25] было включено 102 больных: 55 пациентам провели периоперационную химиотерапию mFOLFIRINOX, 47 – периоперационную GnP. Лучшие отдаленные результаты достигнуты после применения GnP: двухлетняя ОВ составила 41,6 и 48,8%, медиана ОВ – 22,4 и 23,6 мес. Медиана БРВ составила 10,9 мес в группе mFOLFIRINOX по сравнению с 14,2 мес в группе GnP. Частота полного патоморфологического ответа также была больше в группе GnP – 42 и 25%.

В исследовании II фазы 2015 г. изучали эффективность предоперационной ХЛТ [26]. Планировали набрать 64 пациентов, однако исследование было завершено раньше по причине

медленного набора. Всего было рандомизировано 20 больных в группу первичного хирургического вмешательства и 18 – в группу предоперационной ХЛТ с гемцитабином. Исследование не продемонстрировало никаких различий в частоте резекций R0. Еще одно исследование II фазы [27], в котором не была доказана эффективность предоперационной ХЛТ, также было досрочно прекращено ввиду медленного набора пациентов.

В японском обсервационном исследовании 2015 г. [28] рандомизировано 504 пациента. Помимо больных резектабельным РПЖ ( $n = 273$ ), в исследование были включены больные погранично-резектабельным РПЖ по воротной вене ( $n = 129$ ) и ВБА ( $n = 102$ ), в каждой группе больные были рандомизированы на 2 подгруппы: первичной операции и предоперационной ХЛТ с гемцитабином. Не было статистически значимой разницы в частоте резекций R0 ни в одной из 3 групп. Статистически значимое влияние на медиану БРВ наблюдали только в группе пациентов с погранично-резектабельным РПЖ с вовлечением воротной вены (28,4 и 20,1 мес;  $p = 0,044$ ), но не у больных резектабельным РПЖ (28,6 и 33,7 мес;  $p = 0,960$ ). Неoadьювантная ХЛТ (НАХЛТ) увеличивала медиану выживаемости пациентов с погранично-резектабельным РПЖ и контактом с воротной веной (18,1 мес и 10,0 мес;  $p = 0,046$ ), но результаты оставались неудовлетворительными. Эти данные свидетельствуют об эффективности НАХЛТ у пациентов с погранично-резектабельным РПЖ, но не у больных с резектабельной опухолью. Исследование PREOPANC вызвало много критики, основная претензия – отсутствие статистически значимой разницы в ОВ между двумя группами. В апреле 2022 г. были опубликованы отдаленные результаты исследования PREOPANC: при среднем периоде наблюдения 59 мес ОВ была лучше в группе неoadьювантной химиорadioтерапии, чем в группе первичной операции (HR 0,73; 95% ДИ 0,56–0,96;  $p = 0,025$ ). Хотя разница в средней выживаемости составляла всего 1,4 мес (15,7 и 14,3 мес), пятилетняя ОВ составила 20,5% (95% ДИ 14,2–29,8) при неoadьювантной химиотерапии и 6,5% (95% ДИ 3,1–13,7) при первичной операции. Это первое исследование, продемонстрировавшее эффективность применения НАХТ гемцитабином у больных резектабельным РПЖ.

Таким образом, к середине 2022 г. получены доказательства безопасности применения НАПХТ, неоднозначные доказательства эффективности. Кроме того, во всех описанных исследованиях оценивали эффективность применения либо устаревших схем (PEGX), либо недоступных в нашей стране (S-1). Тем не менее доказано, что сама по себе НАХТ способна улучшить отдален-

ные результаты лечения больных резектабельным РПЖ. Применение лучевой терапии самостоятельно либо в комбинации с химиотерапией не позволило улучшить результаты лечения.

До сих пор без ответа остается вопрос о выборе схемы НАХТ. Как известно, наиболее оптимальной схемой АХТ является FOLFIRINOX. При невозможности проведения такого лечения (ECOG > 1) применяют схемы с гемцитабином либо собственно гемцитабин. МЗ РФ, RUSSCO, NCCN, ESMO не рекомендуют рутинное применение НАПХТ у больных резектабельным РПЖ, однако не исключают применения в рамках РКИ в крупных клиниках, специализирующихся на лечении опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны. К июлю 2022 г. не опубликовано результатов ни одного исследования, посвященного изучению эффективности схемы FOLFIRINOX. Опубликовано несколько протоколов исследований: PREOPANC-2 [29], PREOPANC-3 [30], ALLIANCE 021806 [31], NORPACT-1 [32], PANACHE 01 [33].

### ● Обсуждение

Радикальная операция остается единственным способом потенциального излечения пациента от РПЖ. Однако с течением времени все больший вклад в улучшение общей выживаемости вносит системная химиотерапия. Сначала это была АХТ, увеличившая ОВ с исторического минимума, составлявшего 12 мес, до 54,5 мес с применением mFOLFIRINOX. Так АПХТ стала стандартом лечения для всех пациентов. Постепенно с распространением НАХТ при других солидных опухолях желудочно-кишечного тракта ее стали применять и в лечении больных РПЖ. В настоящее время НАХТ – стандарт лечения больных с местнораспространенной и погранично-резектабельной опухолью. Без ответа остается вопрос целесообразности применения НАХТ больным с резектабельными опухолями; в документах МЗ РФ, RUSSCO, ESMO, NCCN рутинное применение не рекомендовано.

Одно из существенных ограничений НАХТ – большая токсичность, которая может способствовать увеличению заболеваемости и смертности, увеличению времени до выполнения операции, прекращению химиотерапии. Все эти факторы отрицательно влияют на общую выживаемость онкологических больных. Токсичность класса  $\geq 3$  наблюдают у 36% пациентов, чаще всего это гематологическая токсичность  $\geq 3$ -й степени (25%). Как правило, эти осложнения являются контролируемыми и не мешают 91% пациентов закончить НАХТ без модификации дозы [34]. Кроме того, во время НАХТ у ряда пациентов с биологически неблагоприятным прогнозом может произойти прогрессирование заболевания, вследствие чего некоторые из них никогда

не будут радикально оперированы. Вместе с тем НАХТ позволяет проводить биологическую селекцию — исключить выполнение потенциально неэффективной операции у группы больных с прогрессированием на фоне НАХТ, исключает развитие послеоперационных осложнений у них. В то же время НАХТ позволяет выделить группу больных с высокой чувствительностью к химиотерапии — именно этой категории пациентов операция принесет наибольший успех. Хотя основной целью любой НАХТ является увеличение выживаемости, не менее важно увеличение частоты резекции R0. Неoadьювантная терапия увеличивает вероятность резекции R0 среди всех анатомических подкатегорий РПЖ [34]. Для проведения НАПХТ требуется морфологическая верификация опухоли. Биопсия поджелудочной железы сопряжена с риском осложнений — панкреатита, панкреатической фистулы, кровотечения и т.д., однако частота этих осложнений статистически не различается между группами, является контролируемой и не влияет на исход. В то же время получение морфологического материала позволяет не только верифицировать опухоль, но и провести молекулярно-генетическое исследование для лучшего понимания биологии опухоли, расширения спектра лекарственной терапии. Существуют исследования, в которых была доказана безопасность и эффективность НАПХТ при резектабельном РПЖ. Согласно рекомендациям МЗ РФ и международных онкологических сообществ, в качестве альтернативы хирургическому лечению на первом этапе возможно проведение НАПХТ больным резектабельным РПЖ в рамках клинических исследований в центрах, специализирующихся на лечении больных опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны. В то же время остаются вопросы, ответов на которые не получено. Во-первых, какому режиму отдать предпочтение — эффективному и агрессивному FOLFIRINOX или менее эффективному режиму с гемцитабином? Во-вторых, как долго проводить НАХТ перед операцией? Необходимо ли менять схему послеоперационной терапии или проводить ее по той же схеме?

### ● Заключение

История достижений в лечении больных РПЖ свидетельствует о том, что все основные успехи, связанные с увеличением выживаемости, были достигнуты после внедрения химиотерапии: сначала химиотерапии как таковой, затем — более агрессивных схем послеоперационной терапии, предоперационной терапии у больных с погранично-резектабельным заболеванием. Все это позволило увеличить ОВ в 5 раз по сравнению с историческим контролем. Сменилось представление о биологии опухоли —

даже на ранних стадиях, при малом размере, отсутствии поражения лимфоузлов опухоль следует считать системным заболеванием. Одним из актуальных вопросов является необходимость применения НАПХТ у больных резектабельными опухолями: получены доказательства эффективности и безопасности метода, однако остается ряд вопросов, ответы на которые ответ еще не получены. Станет ли применение НАПХТ у больных резектабельным РПЖ новым достижением химиотерапии и стандартом лечения — вопрос, на который исследователи ответят результатами будущих РКИ.

### Участие авторов

Вервекин И.В. — сбор и обработка информации, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Трушин А.А. — редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи.

Курсенко Р.В. — редактирование рукописи.

Зайцев Д.А. — редактирование рукописи.

Захаренко А.А. — редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи.

### Author contributions

Vervekin I.V. — collection and processing of information, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Trushin A.A. — editing, approval of the final version of the article.

Kursenko R.V. — editing.

Zaitsev D.A. — editing.

Zakharenko A.A. — editing, approval of the final version of the article.

### ● Список литературы [References]

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2019; 69 (1): 7–34. <http://doi.org/10.3322/caac.21551>
3. Whipple A.O., Parsons W.B., Mullins C.R. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann. Surg.* 1935; 102 (4): 763–779.
4. Griffin J.F., Poruk K.E., Wolfgang C.L. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin. J. Cancer Res.* 2015; 27 (4): 332–348. <http://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07>
5. Cameron J.L., Riall T.S., Coleman J., Belcher K.A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann. Surg.* 2006; 244 (1): 10–15. <http://doi.org/10.1097/01.sla.00002176-73.04165.ea>
6. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H., Bassi C., Dunn J.A., Hickey H., Beger H., Fernandez-Cruz L., Dervenis C., Lacaune F., Falconi M., Pederzoli P., Pap A., Spooner D., Kerr D.J., Büchler M.W. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (12): 1200–1210. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa032295>

7. Koshy M.C., Landry J.C., Cavanaugh S.X., Fuller C.D., Willett C.G., Abrams R.A., Hoffman J.P., Thomas C.R. Jr. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61 (4): 965–966. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.11.018>
8. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fahlke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013; 310 (14): 1473–1481. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>
9. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389 (10073): 1011–1024. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6)
10. Sinn M., Bahra M., Liersch T., Gellert K., Messmann H. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks – a prospective randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (29): 3330–3337. <http://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6463>
11. Uesaka K., Boku N., Fukutomi A., Okamura Y. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet.* 2016; 388 (10041): 248–257. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30583-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30583-9)
12. Conroy T., Hammel P., Hebbar M., Ben Abdelghani M. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (25): 2395–2406. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1809775>
13. Howard T.J., Krug J.E., Yu J., Zyromski N.J., Schmidt C.M., Jacobson L.E., Madura J.A., Wiebke E.A., Lillemo K.D. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J. Gastrointest. Surg.* 2006; 10 (10): 1338–1345. <http://doi.org/10.1016/j.gassur.2006.09.008>
14. Benassai G., Mastroianni M., Quarto G., Cappiello A., Giani U., Mosella G. Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir. Ital.* 2000; 52 (3): 263–270.
15. Millikan K., Deziel D., Silverstein J., Kanjo T., Christein J., Doolas A., Prinz R. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am. Surg.* 1999; 65 (7): 618–623. PMID: 10399969
16. Sohn T.A., Yeo C.J., Cameron J.L., Koniaris L., Kaushal S. Resected adenocarcinoma of the pancreas – 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J. Gastrointest. Surg.* 2000; 4 (6): 567–579. [http://doi.org/10.1016/s1091-255x\(00\)80105-5](http://doi.org/10.1016/s1091-255x(00)80105-5)
17. Richter A., Niedergethmann M., Sturm J.W., Lorenz D., Post S., Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J. Surg.* 2003; 27 (3): 324–329. <http://doi.org/10.1007/s00268-002-6659-z>
18. Varadhachary G.R., Tamm E.P., Abbruzzese J.L., Xiong H.Q. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13 (8): 1035–1046. <http://doi.org/10.1245/ASO.2006.08.011>
19. Versteijne E., Suker M., Groothuis K., Akkermans-Vogelaar J.M., Besselink M.G., Bonsing B.A., Buijsen J. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (16): 1763–1773. <http://doi.org/10.1200/JCO.19.02274>
20. Ghaneh P., Palmer D.H., Cicconi S. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (15; suppl.; abstr. 4505). [http://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.4505](http://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4505)
21. Truty M.J., Kendrick M.L., Nagorney D.M., Smoot R.L., Cleary S.P. Factors predicting response, perioperative outcomes, and survival following total neoadjuvant therapy for borderline/locally advanced pancreatic cancer. *Ann. Surg.* 2021; 273 (2): 341–349. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003284>
22. Jang J.Y., Han Y., Lee H., Kim S.W. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann. Surg.* 2018; 268 (2): 215–222. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002705>
23. Reni M., Balzano G., Zanon S., Zerbi A., Rimassa L., Castoldi R. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2-3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3 (6): 413–423. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30081-5](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30081-5)
24. Motoi F., Kosuge T., Ueno H., Yamaue H., Satoi S. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2019; 49 (2): 190–194. <http://doi.org/10.1093/jjco/hyy190>
25. Ahmad S.A., Duong M., Sohal D.P.S., Gandhi N.S. SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mFOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (15; suppl.); abstr. 4504. [http://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.4504](http://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4504)
26. Casadei R., Di Marco M., Ricci C., Santini D. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery versus surgery alone in resectable pancreatic cancer: a single-center prospective, randomized, controlled trial which failed to achieve accrual targets. *J. Gastrointest. Surg.* 2015; 19 (10): 1802–1812. <http://doi.org/10.1007/s11605-015-2890-4>
27. Golcher H., Brunner T.B., Witzigmann H., Marti L., Bechstein W.O. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer: results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther. Onkol.* 2015; 191 (1): 7–16. <http://doi.org/10.1007/s00066-014-0737-7>
28. Fujii T., Satoi S., Yamada S., Murotani K. Clinical benefits of neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreatic head: an observational study using inverse probability of treatment weighting. *J. Gastroenterol.* 2017; 52 (1): 81–93. <http://doi.org/10.1007/s00535-016-1217-x>
29. Janssen Q.P., van Dam J.L., Bonsing B.A., Bos H., Bosscha K.P. Total neoadjuvant FOLFIRINOX vs. neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable

- and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2021; 21 (1): 300. <http://doi.org/10.1186/s12885-021-08031-z>
30. Perioperative or Adjuvant mFOLFIRINOX for Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov identifier. Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04927780> (accessed August 1, 2022).
31. Testing the Use of the Usual Chemotherapy Before and After Surgery for Removable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov identifier. Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04340141> (accessed August 1, 2022).
32. Labori K.J., Lassen K., Hoem D., Grønbech J.E. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery first for resectable pancreatic cancer (Norwegian Pancreatic Cancer Trial – 1 (NorPACT-1)) – study protocol for a national multicentre randomized controlled trial. *BMC Surg*. 2017; 17 (1): 94. <http://doi.org/10.1186/s12893-017-0291-1>
33. Schwarz L., Vernerey D., Bachet J.B., Tusch J.J., Portales F. Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy – a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 762. <http://doi.org/10.1186/s12885-018-4663-4>
34. Dhir M., Malhotra G.K., Sohal D.P.S., Hein N.A. Neoadjuvant treatment of pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 5520 patients. *World J. Surg. Oncol*. 2017; 15 (1): 183. <http://doi.org/10.1186/s12957-017-1240-2>

## Сведения об авторах [Authors info]

**Вервекин Илья Валерьевич** – ординатор кафедры онкологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-3036-9779>. E-mail: [iivervekin@yandex.ru](mailto:iivervekin@yandex.ru).

**Трушин Антон Александрович** – заведующий онкологическим отделением №1 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-3316-9956>. E-mail: [anton.trushin@rambler.ru](mailto:anton.trushin@rambler.ru)

**Курсенко Роман Владимирович** – хирург, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-0224-8697>. E-mail: [romakurss@gmail.com](mailto:romakurss@gmail.com)

**Зайцев Данила Александрович** – хирург, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0003-2449-1847>. E-mail: [zaytsev.danila@gmail.com](mailto:zaytsev.danila@gmail.com)

**Захаренко Александр Анатольевич** – доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-8514-5377>. E-mail: [9516183@mail.ru](mailto:9516183@mail.ru)

**Для корреспонденции** \*: Вервекин Илья Валерьевич – 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Российская Федерация. Тел.: +7-911-969-52-85. E-mail: [iivervekin@yandex.ru](mailto:iivervekin@yandex.ru)

**Ilya V. Vervekin** – Resident Physician, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University <http://orcid.org/0000-0002-3036-9779>. E-mail: [iivervekin@yandex.ru](mailto:iivervekin@yandex.ru)

**Anton A. Trushin** – Head of Oncology Department No. 1, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. <http://orcid.org/0000-0003-3316-9956>. E-mail: [anton.trushin@rambler.ru](mailto:anton.trushin@rambler.ru)

**Roman V. Kursenko** – Surgeon, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. <http://orcid.org/0000-0002-0224-8697>. E-mail: [romakurss@gmail.com](mailto:romakurss@gmail.com)

**Danila A. Zaitsev** – Surgeon, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. <http://orcid.org/0000-0003-2449-1847>. E-mail: [zaytsev.danila@gmail.com](mailto:zaytsev.danila@gmail.com)

**Alexander A. Zakharenko** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. <http://orcid.org/0000-0002-8514-5377>. E-mail: [9516183@mail.ru](mailto:9516183@mail.ru)

**For correspondence** \*: Ilya V. Vervekin – Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6-8, L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation. Phone: +7-911-969-52-85. E-mail: [iivervekin@yandex.ru](mailto:iivervekin@yandex.ru)

Статья поступила в редакцию журнала 24.08.2022.  
Received 24 August 2022.

Принята к публикации 11.10.22.  
Accepted for publication 11 October 2022.